

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 666 227

(21) N° d'enregistrement national :

90 11041

(51) Int Cl<sup>s</sup> : A 61 K 31/045, 31/44, 37/54

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 05.09.90.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 06.03.92 Bulletin 92/10.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : LES LABORATOIRES DARCY et Professeur STAMM André — FR.

(72) Inventeur(s) : Professeur STAMM André.

(73) Titulaire(s) : LES LABORATOIRES DARCY.

(74) Mandataire : Cabinet J.M. Wagret.

(54) Composition thérapeutique notamment pour le traitement des affections de la cavité buccale.

(57) Composition thérapeutique, notamment pour le traitement des affections de la cavité buccale et cette composition est caractérisée en ce qu'elle comporte à titre de produit actif, éventuellement auxiliaire, à action analgésique et antiseptique, du menthol sous forme incluse et notamment encadrée dans un substrat de cyclodextrine, notamment une  $\beta$  cyclodextrine; l'invention concerne la présentation galénique d'une spécialité thérapeutique comportant dans une composition synergétique du menthol inclus dans une  $\beta$  cyclodextrine sous forme de pastilles à sucer, notamment à administration sublinguale; les produits actifs introduits en synergie sont de préférence le lysozyme et la vitamine B.

FR 2 666 227 - A1



La présente invention concerne une composition thérapeutique notamment pour le traitement des affections de la cavité buccale.

5 Plus spécialement l'invention concerne une composition, et sa forme galénique, en vue du traitement local des infections de la muqueuse buccale et l'oropharynx, notamment des aphtes, stomatites, gingivites et lésions odontostomatologiques.

10 L'invention concerne encore plus spécialement l'utilisation spécifique, à titre de produit actif, éventuellement auxiliaire, de menthol sous une forme séquestrée aboutissant à une inclusion de la molécule de menthol permettant d'obtenir et de développer des propriétés thérapeutiques 15 spécifiques et nouvelles.

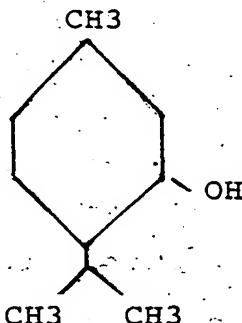
On connaît déjà une composition synergétique pour le traitement des infections de la cavité buccale et associant le lysozyme et la vitamine B6 (pyridoxine) 20 notamment sous forme de chlorhydrate.

Une préparation de ce type permet notamment une action conjuguée et synergétique du lysozyme pour son activité antibactérienne à l'action cicatrisante de la vitamine B6.

25 Il est apparu souhaitable de compléter le traitement global par l'apport d'une activité analgésique locale et antiseptique qui sont les propriétés bien connues du menthol.

On sait en effet que le menthol ou méthyl 1-isopropyl 4-cyclohexanol 3 de formule développée ci-après:

5



présente des propriétés bien connues dans la pharmacopée pour  
 son activité antiseptique, décongestive et anesthésique qui  
 le font indiquer traditionnellement dans les affections  
 notamment des voies respiratoires, de la cavité buccale et du  
 parodonte.

15 La toxicité du menthol est bien connue et la dose létale  
 admise se situe à un niveau de 1 gramme par un kilogramme de  
 poids corporel.

20 Administré per os, l'absorption du menthol dans l'organisme  
 est rapide, le menthol étant éliminé par les voies biliaires  
 et urinaires sous forme de dérivés glycuroconjugués.

25 Le menthol étant très volatil son inclusion dans une préparation thérapeutique stable sous une forme galénique adaptée à la cavité buccale laisse peu de choix aux pharmaciens.

Traditionnellement le menthol est utilisé pour ses propriétés médicamenteuses sous forme d'inclusion dans un sucre cuit,

aboutissant à la forme de dragées à sucer.

Or cette présentation outre qu'elle n'assure pas une stabilité du menthol et par conséquent une date de péremption du produit suffisamment éloignée, présente l'inconvénient d'apporter dans la cavité buccale une source de troubles et de perturbations à l'encontre du système dentaire par la présence d'un produit hautement cariogène, réprouvé par une préoccupation d'une saine odontologie.

Si l'on écarte le procédé de fixation du menthol consistant à la piéger dans une masse de glucides, on se heurte alors aux problèmes liés à la volatilité du produit et à la nécessité d'en assurer d'une part une stabilité dans la préparation galénique stockée et d'autre part d'assurer une libération lente, régulière et progressive du menthol *in situ* lors de l'administration du produit.

L'invention répond à cet objet et résoud le problème du stockage et de la libération du produit actif constitué par le menthol lors de l'administration per os, tout en évitant les inconvénients des substrats cariogènes résultant des préparations galéniques antérieures.

Il a en effet été constaté de façon surprenante que le menthol, produit volatil, était stabilisé par inclusion dans la cyclodextrine dans des conditions permettant d'obtenir une préparation galénique du produit assurant une

stabilisation immédiate du menthol sur son substrat et sa stabilisation dans le temps.

Et plus spécialement il a été constaté aux termes des essais et expérimentations auxquels il a été procédé par le demandeur que le menthol inclus dans son substrat de cyclodextrine permettait de résister aux phases agressives de préparations industrielles correspondant notamment à la mise en comprimés.

On sait en effet que la compression de la composition produit en premier lieu un échauffement de l'ensemble susceptible d'aboutir à une élévation thermique elle-même risquant de provoquer la sublimation du menthol.

De plus la phase de compression utilisant des pressions de l'ordre de 4 à 5 tonnes par cm<sup>2</sup>, risquait de provoquer l'écrasement de la structure cyclique de la cyclodextrine et par conséquent une fuite du composé d'inclusion à savoir le menthol.

Or les essais ont permis de constater que le menthol était apte non seulement à être conservé dans le temps sans perte décelable mais résistait aux phases de compression correspondant à la mise en comprimés de la préparation.

Dans ces conditions on obtient par la préparation galénique selon l'invention un produit totalement nouveau à savoir une composition synergétique incorporant du menthol stable dans

le temps et stable sous sa forme de comprimé à administration orale et notamment sous forme de comprimé sublingual.

L'utilisation du menthol en tant que produit aromatisant comporte un avantage dans le cadre de la pastille à sucer.

Dans la mesure cependant où le menthol constitue non seulement un aromatisant mais un principe actif, il est nécessaire de maintenir et de garantir au niveau de

l'administration du produit la présence du principe actif

dans sa teneur; dans la mesure où il convient d'assurer la présence du produit actif au niveau de l'administration, on

en serait réduit à compenser les pertes éventuelles en cours de stockage par un surdosage empirique aboutissant en fait à une teneur indéfinie au moment de l'administration, cette teneur étant en fait dépendante de la durée du stockage et par conséquent de la perte.

Ces conditions de présentation ne sont pas pharmaceutiquement acceptables.

Or l'art antérieur connaissait peu de procédé permettant d'assurer et de garantir la présence du menthol dans une présentation galénique stable dans le temps jusqu'à la phase d'administration orale.

Si l'on écarte l'inclusion du menthol dans un sucre cuit, qui comporte les désavantages exposés ci-dessus et liés à la nature cariogène du support, on a tenté de stabiliser le menthol par micro-encapsulation, le menthol étant enrobé dans un agent filmogène; il a été constaté cependant que cette

technique reste difficile à maîtriser; elle n'autorise qu'un rendement faible et est onéreuse; elle ne peut être envisagée que pour des produits traités par charge importante, ce qui n'est pas le cas des spécialités à administration orale du type auquel ressortit l'invention; de sorte que la micro-encapsulation n'a pu être retenue.

L'adsorption sur silice n'a pas davantage été couronnée de succès, les pertes en produit actif étant importantes à 10 terme.

En outre selon une particularité de l'invention on obtient un résultat surprenant lié à une interaction entre le lysozyme et le menthol grâce à la séquestration ou à l'inclusion du menthol dans son substrat de cyclodextrine, lequel assure ainsi une protection et un isolement physique des deux éléments dont la synergie se trouve ainsi préservée.

On risque en effet de constater une interaction du menthol sur le lysozyme dans la composition si les deux produits devaient être mis en présence l'un de l'autre; et il en est de même de la vitamine B6 (pyridoxine) sensible comme le lysozyme à une action potentielle du menthol.

25 Mais le menthol étant encastré et inclus dans son enveloppe de cyclodextrine se trouve en fait isolé des autres composants et on évite ainsi toute interaction prématurée lors de phases de fabrication et de stockage.

Le menthol se trouve au contraire libéré seulement en milieu aqueux, c'est-à-dire dans le milieu salivaire de la cavité buccale où il se libère progressivement en même temps que les autres composés.

On assure ainsi une libération lente et progressive des éléments composants, chacun étant préservé pendant la phase de stockage de toute action négative des autres composants et les composants étant ainsi aptes à être livrés progressivement depuis leur support à l'état naissant pour développer leur effet synergétique dans le milieu ciblé.

Et à cet effet l'invention est caractérisée en ce qu'on prépare une composition thérapeutique, notamment pour le traitement des affections de la cavité buccale et cette composition comporte à titre de produit actif, éventuellement auxiliaire, à action analgésique et antiseptique, du menthol sous forme complexée dans un substrat de cyclodextrine.

Les cyclodextrines bien connues sont constituées d'une macro-molécule à base d'un motif glucosique et formant un cycle.

Une représentation sous forme d'une formule développée dans l'espace est présentée à la figure 1 qui concerne plus spécialement les  $\beta$  cyclodextrines, caractérisées par un nombre de motifs glucosiques égal à 7 (par opposition aux  $\alpha$  cyclodextrines comportant un nombre de motif égal à 6 et aux  $\gamma$  cyclodextrines dont le nombre de motifs de base est de 8).

Les propriétés séquestrantes des cyclodextrines sont connues et on a décrit le phénomène d'inclusion d'une molécule notamment organique à l'intérieur de la couronne (de forme générale tronconique) que représente le cycle de la molécule de cyclodextrine.

Comme on le voit sur la figure 1, les motifs alcooliques OH débordant vers l'extérieur du cycle donnent à la macromolécule de cyclodextrine une bonne affinité pour l'eau de sorte que la molécule de cyclodextrine est hydrophile par sa paroi extérieure tandis que la cavité intérieure est hydrophobe.

Cette propriété permet par conséquent d'utiliser les cyclodextrines pour piéger de nombreux composés organiques de faible poids moléculaire.

Grâce à l'invention on dispose ainsi d'une méthode de présentation et d'administration du menthol en tant que produit actif principal ou adjuvant, notamment dans le cadre des indications concernant la cavité buccopharyngée.

L'invention concerne également la présentation galénique constituée par la composition thérapeutique définie ci-dessus et caractérisée notamment par le conditionnement de la composition synergétique du menthol complexé dans une cyclodextrine avec d'autres produits actifs, sous forme de pastilles à sucer.

Et plus spécialement l'ensemble de cette présentation galénique est obtenu par compression.

On choisit avantageusement parmi les cyclodextrines  
5 la  $\beta$  cyclodextrine.

La composition comportera en outre avantageusement une association synergétique du menthol complexé dans la  $\beta$  cyclodextrine et du lysozyme.

10 Et plus particulièrement encore la composition selon l'invention comporte une association synergétique de menthol complexé dans la cyclodextrine, du lysozyme et de la pyridoxine, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 Et le lysozyme et la pyridoxine seront avantageusement présentés sous forme de chlorhydrate.

20 On utilisera encore de préférence le menthol sous forme de menthol naturel et constitué de la forme lévogyre ou levomenthol.

Le menthol et la cyclodextrine seront présentés dans un rapport voisin du rapport stoechiométrique équimoléculaire, correspondant à un rapport pondéral menthol/cyclodextrine + menthol compris entre 0,10 et 0,12.

Le produit selon l'invention est caractérisé de façon plus précise par la composition pondérale suivante:

Pyridoxine chlorhydrate : une partie

5 Lysozyme chlorhydrate : entre 1,5 et 2,5 parties

Lévomenthol : entre 0,05 et 0,15 parties

$\beta$  Cyclodextrine : entre 0,5 et 1,5 parties

Dans le cadre d'une présentation galénique sous forme de pastilles à sucer notamment de type sub-lingual, la 10 spécialité thérapeutique selon l'invention comporte la composition pondérale suivante:

Pyridoxine (chlorhydrate).....entre 1 et 100 mg

15 Lysozyme (chlorhydrate).....entre 1 et 100 mg

Lévomenthol.....entre 0,1 et 35 mg

$\beta$  Cyclodextrine.....entre 4 et 15 mg

Selon une autre caractéristique de l'invention la préparation 20 est conditionnée sous forme de comprimés, on incorpore des adjuvants choisis dans la famille comportant l'acide citrique anhydre, la silice colloïdale anhydre, l'aspartam, le stéarate de magnésium et le sorbitol.

Et un exemple de réalisation d'un comprimé conforme à l'invention peut être défini comme suit:

5	NOM DES COMPOSANTS	QUANTITE	
		mg/cp	z mg/m
<u>Composants actifs :</u>			
10	Pyridoxine Chlorhydrate.....	10,00	5,00
<u>Autres composants :</u>			
15	B-cyclodextrine...	6,65	3,325
<i>Silice colloïdale</i>			
20	Anhydre.....	0,80	0,40
<i>Stéarate de magnésium.....</i>			
		1,00	0,50
<i>Sorbitol q.s.p.....</i>			
		1 cp de 200 mg	100 z

La description qui suit fournit d'autres caractéristiques et avantages de l'invention en se référant aux dessins annexés dans lesquels:

5 La figure 1 donne une représentation correspondant d'une part à une formule développée de la molécule de cyclodextrine ainsi qu'à une représentation schématique de cette molécule.

10 Les figures 2A et 2B donnent une représentation de la libération sur le site de la molécule de menthol en milieu aqueux (salivaire).

15 Les cyclodextrine sont connues depuis près d'un siècle et ont été isolées à partir des produits de dégradation de l'amidon en 1891 par Villiers.

20 Ces produits sont présents dans la nature et peuvent être préparés à partir d'amidon ou féculle extrait du blé, de maïs, pommes de terre, riz etc...

On sait que l'amidon est constitué d'un enchaînement de motifs de glucose.

Et les cyclodextrines sont des composés annulaires formés de différents nombres de cycles de glucopyranose liés en (1-4).

5 Les figures 1 et 2 montrent la réalisation dans l'espace du cycle et la cavité intérieure qu'elle réalise.

Cette formation dans l'espace donne ainsi à la molécule de cyclodextrine une forme de couronne légèrement tronconique dont la zone intérieure définit une cavité permettant une 10 inclusion ou une micro-encapsulation d'un nombre important de produits notamment de composés organiques de faible poids moléculaire.

15 La formation des complexes d'inclusion solide peut être détectée par différentes méthodes physiques telles que l'analyse aux rayons X, la résonnance magnétique nucléaire, la spectrophotométrie infra-rouge, l'analyse thermique différentielle ou les mesures de conduction électrique.

20 Cette étude permet d'établir une représentation géométrique assez précise de l'inclusion.

Une propriété intéressante des cyclodextrines est donc leur 25 capacité à former des composés d'inclusion avec une grande variété de produits qui sont par ailleurs peu solubles dans l'eau; les cyclodextrines sont donc intéressantes en ce qu'elles peuvent servir de molécules "hôtes" à de nombreuses substances, pour lesquelles la seule condition de "réceptivité" est de pouvoir s'adapter entièrement, ou même

seulement partiellement à la cavité formée par les cyclodextrines.

5 L'inclusion dans les cyclodextrines constitue ainsi une véritable "encapsulation" moléculaire, ce qui a pour effet de changer considérablement les propriétés physico-chimiques et même biologiques de la molécule ainsi piégée.

10 L'ensemble ainsi obtenu possède des propriétés de stabilité améliorées notamment de résistance à la chaleur et de diminution sensible de la volatilité, démontrée par une mesure du point d'ébullition ou du point de vaporisation.

15 Par ailleurs l'encapsulation par les cyclodextrines améliore la stabilité par résistance à la chaleur mais également en améliorant la résistance à l'oxydation.

20 La toxicité des cyclodextrines est extrêmement faible, voire nulle puisque les cyclodextrines sont considérées dans de nombreux pays comme un simple amidon modifié dont l'emploi dans les produits alimentaires est autorisé au même titre que l'amidon; en France les cyclodextrines peuvent être utilisées comme support d'arômes (autorisation légale Février 1987 utilisation dans les denrées alimentaires dose: 10 mg par 25 kilo par jour soit environ 700 mg par jour pour un homme de 70 kg).

L'ensemble de ces propriétés est avantageusement mis en oeuvre dans le cadre de la réalisation de l'invention pour

son application spécifique au menthol dans le cadre d'une formulation d'une spécialité thérapeutique à indication orientée sur la cavité buccopharyngée et utilisant par ailleurs les propriétés cicatrisantes de la pyridoxine d'une part et l'activité bactériostatique et antiseptique du lysozyme.

Le menthol, séquestré ou encapsulé dans la cyclodextrine permet de résoudre le problème posé par l'apport dans la formulation spécifiée, d'un agent analgésique ou anesthésique local, tout en évitant de recourir à un volumineux substrat sucré, source de perturbations cariogéniques au niveau dentaire.

Les tentatives d'apporter à une spécialité associant le lysozyme et la pyridoxine, le complément d'activité synergétique du menthol, n'avaient pu être résolues en raison de la volatilité du menthol, dès lors que l'on excluait l'utilisation d'un substrat cariogène.

En effet la volatilité du menthol en dehors de toute stabilisation dans un sucre entraînait une perte extrêmement rapide du produit.

Les tentatives d'incorporer le menthol par compression sur un support d'adsorption, pulvérulent telle que la silice, ce sont révélées inefficaces.

Or le recours à un substrat d'encapsulation telles que les cyclodextrines permet de stabiliser le produit actif (le menthol) par conséquent d'en maintenir la disponibilité tout au long du stockage jusqu'à la phase 5 d'administration; de plus la libération progressive du menthol dans le milieu salivaire assure une action étalée dans le temps de ce produit et assure l'effet de synergie par les actions conjuguées du menthol aux autres produits actifs constitués du lysozyme et de la pyrodoxine.

10

Ceci tout en excluant le recours à des sucres cariogènes.

15

On utilise de préférence dans le cadre de la présente invention le menthol naturel qui est le composé lévogyre (le menthol de synthèse étant un mélange équimoléculaire des variétés dextrogyres et lévogyres ou racémique).

20

Il va sans dire que le choix de la forme lévogyre n'est pas critique, le menthol dextrogyre ou le mélange racémique pourrait également être mis en oeuvre.

Les figures 2a et 2b montrent une représentation schématique de l'inclusion d'une molécule de menthol dans la couronne de cyclodextrines.

On voit que la fixation de la molécule de menthol se fait notamment par une liaison du type "liaison hydrogène" au niveau des motifs alcooliques respectivement du menthol et de la cyclodextrine à la base de la couronne tronconique, figure 5 2a.

En présence d'eau, notamment dans le milieu salivaire que rencontra le comprimé en cours de succion, l'eau du milieu provoque la rupture de la faible liaison menthol-cyclodextrine 10 en recréant des nouvelles liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau présentes dans le milieu et les motifs alcooliques respectivement du menthol et des cyclodextrines.

La fabrication des comprimés selon la formulation de 15 l'invention ne pose pas de problème spécifique et peut être présentée comme suit:

Le menthol est incorporé dans la  $\beta$  cyclodextrine dans un rapport de poids à poids de 10 à 15% (12,5% de moyenne).

20 La teneur théorique du menthol dans la  $\beta$  cyclodextrine peut varier de 100 à 140 mg/g.

La teneur obtenue varie entre 70 et 140 mg/g (exemples trouvés: 82 - 96 - 94 - 95 - 81,9 - 88,7 - 90,5 - 86,6 - 25 81,6 mg/g).

Un mode de préparation de la forme galénique est présenté ci-après à titre d'exemple:

Inclusion au niveau industriel du menthol dans le substrat de cyclodextrine

- 5 1 - Peser un ballon (soit T son poids).

Peser dans ce ballon 1,375 kg de menthol.

Faire fondre ce menthol à basse température (37 à 42°C environ).

- 10 2 - Dans un mélangeur malaxeur, mouiller 11 kg de cyclodextrine avec 4070 g d'eau, de façon à obtenir une pâte.

Temps de mélange: 6 minutes

- 3 - Ajouter lentement à la pâte de cyclodextrine le menthol fondu.

Cette addition se fait en 3 minutes.

- 15 Continuer le malaxage pendant 2 minutes jusqu'à l'obtention de perles de cyclodextrine mentholées.

- 4 - Faire sécher la pâte à l'étuve ventilée à 45°C pendant 13h 30 puis passer la pâte sèche sur une grille de diamètre 0,50 mm.

- 20 5 - Peser le ballon vide (soit T' son poids) et calculer la quantité exacte de menthol incorporée dans les cyclodextrines soit:

$$1,375 \text{ kg} - (T - T') = X$$

La fabrication des comprimés répond au schéma ci-après:

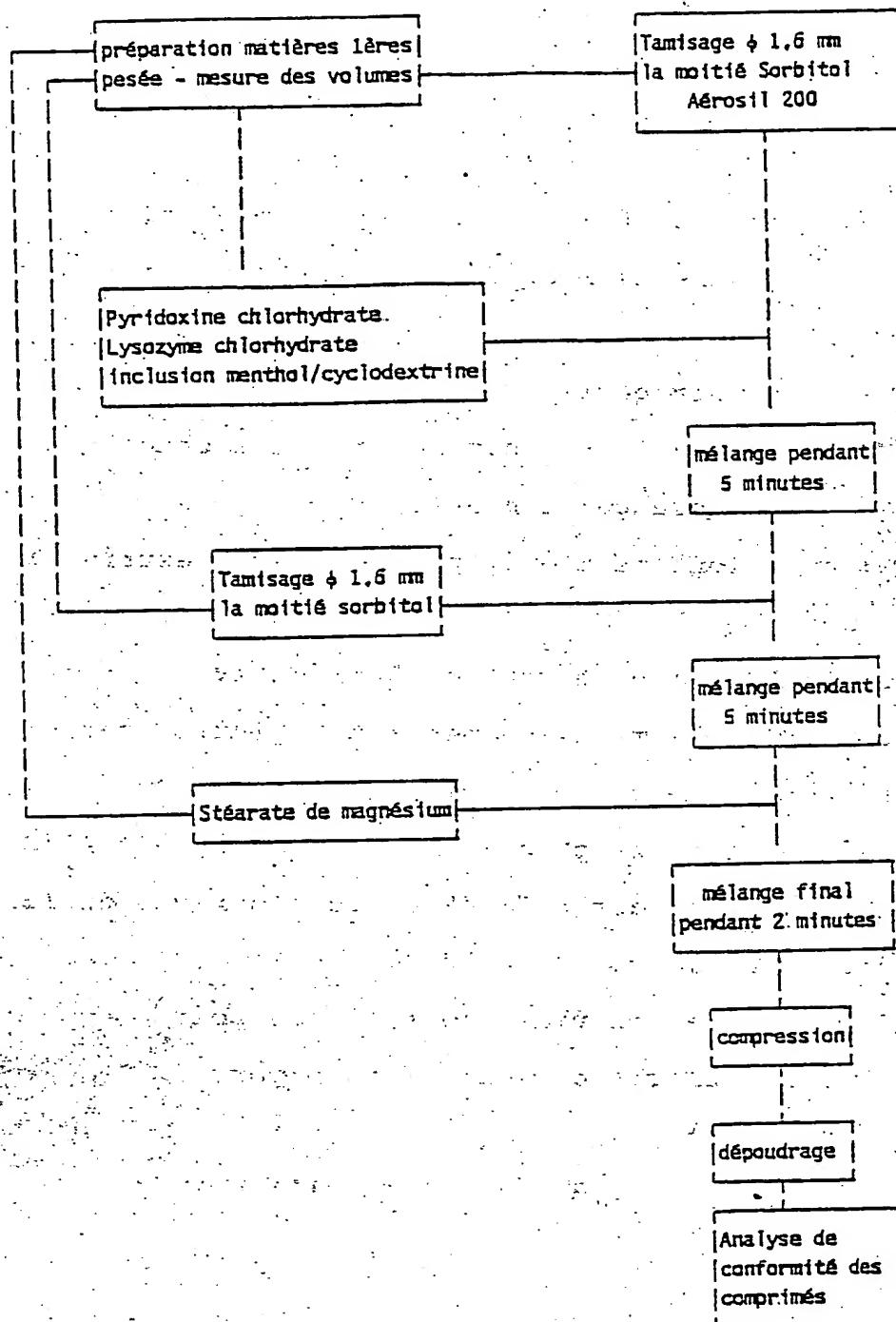
5

10

15

20

25



On obtient ainsi un comprimé blanchâtre, rond à faces convexes d'environ 8mm de diamètre et d'environ 4mm d'épaisseur pesant environ 200 mg et dont la composition centésimale peut être récapitulée selon le tableau ci-après:

5

NOM DES COMPOSANTS	QUANTITE		FONCTION	REFERENCES AUX NORMES
	mg/cp	z m/m		
<u>Composants actifs :</u>				
Pyridoxine Chlorhydrate.....	10,00	5,00	Complément vitamique à visée cicatrisante	Pharmacopée Eur. 2e Ed. Pharmacopée Fran. XeEd.
Lysozyme Chlorhydrate.....	20,00	10,00	Anti-infectieux	
Lévomenthol.....	0,90	0,45	Agent anesthésique local Antiseptique	Pharmacopée Eur. 2e Ed. Pharmacopée Fran. XeEd.
<u>Autres composants :</u>				
B-cyclodextrine...	6,65	3,325	Agent d'inclusion du Lévomenthol	
Silice colloïdale Anhydre.....	0,80	0,40	Agent lubrifiant	Pharmacopée Eur. 2e Ed. Pharmacopée Fran. XeEd.
Stéarate de magnésium.....	1,00	0,50	Agent lubrifiant antiadhérent en compression	Pharmacopée Eur. 2e Ed. Pharmacopée Fran. XeEd.
Sorbitol q.s.p....	1 cp de 200 mg	100 z	Agent de dilution des principes actifs	Pharmacopée Eur. 2e Ed. Pharmacopée Fran. XeEd.
Solvant non présent dans le produit terminé				
Eau purifiée q.s..			Solvant de mouillage pour granulation	Pharmacopée Eur. 2e Ed. Pharmacopée Fran. XeEd.

Les essais cliniques ont montré la parfaite tolérance du produit tant chez des sujets volontaires sains que chez des patients.

Le produit a été administré pendant 5 à 7 jours à raison de 6 à 8 comprimés sublinguaux par jour.

5 Cet essai a démontré l'excellente tolérance du produit. Tous les sujets ont noté l'agréable sensation de fraîcheur ou de bien être laissée par ce produit. Aucun ne s'est plaint d'une modification de goût après plusieurs jours de traitement.

L'activité a été très nette chez les sujets souffrant d'aphes.

10 L'efficacité ainsi que la diminution de la douleur spontanée ou provoquée ont été notables dès le 3ème jour du traitement.

Dans toutes pathologies de la muqueuse buccale et de l'oropharynx confondues, l'efficacité a été nette dès le 4ème jour chez 85% des sujets.

15 La douleur spontanée a regressé dès le 3ème jour chez 80% des malades et chez 95% des patients le 4ème jour.

R E V E N D I C A T I O N S

- 1 - Composition thérapeutique, notamment pour le traitement des affections de la cavité buccale et cette composition est caractérisée en ce qu'elle comporte à titre de produit actif, éventuellement auxiliaire, à action analgésique et antiseptique, du menthol sous forme incluse et notamment enclathratée dans un substrat de cyclodextrine.
- 2 - Présentation galénique constituée par la composition thérapeutique selon la revendication 1 ci-dessus et caractérisée notamment par le conditionnement de la composition synergétique du menthol inclus dans une cyclodextrine sous forme de pastilles à sucer.
- 3 - Présentation galénique d'une composition thérapeutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que la dite pastille est à administration sublinguale.
- 4 - Présentation galénique selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par compression.

5 - Composition thérapeutique selon la revendication 1 et caractérisée en ce que la dite cyclodextrine est la  $\beta$  cyclodextrine.

6 - Composition thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comporte une association synergétique du menthol inclus dans la  $\beta$  cyclodextrine et du lysozyme.

7 - Composition thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 6 et caractérisée en ce qu'elle comporte une association synergétique de menthol inclus dans la  $\beta$  cyclodextrine, de lysozyme et de pyridoxine, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8 - Composition thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 7 et caractérisée en ce que le menthol est présent sous forme de menthol naturel et constitué de la forme lévogyre ou lévomenthol.

9 - Composition thérapeutique selon la revendication 7 et caractérisée en ce que le lysozyme et la pyridoxine sont présents sous forme de chlorhydrate.

10 - Composition thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 9 et caractérisée en ce que le menthol et la cyclodextrine seront présents dans un rapport voisin du rapport stoechiométrique équimoléculaire, correspondant à un rapport pondéral menthol/cyclodextrine + menthol compris entre 0,10 et 0,14.

11 - Composition thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 10 et caractérisée par la composition pondérale suivante :

- Pyridoxine chlorhydrate : une partie
- Lysozyme chlorhydrate : entre 1,5 et 2,5 parties
- Lévomenthol : entre 0,05 et 0,15 parties
- $\beta$  cyclodextrine : entre 0,5 et 1,5 parties.

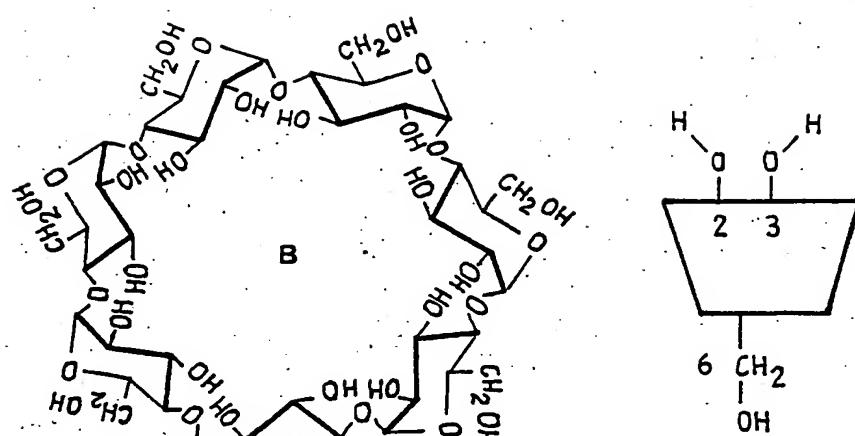
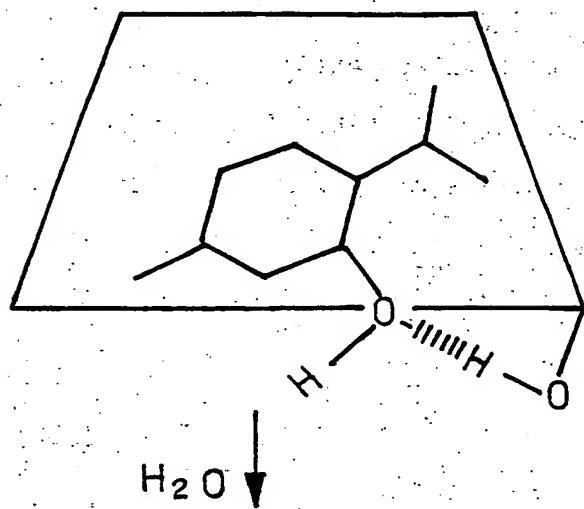
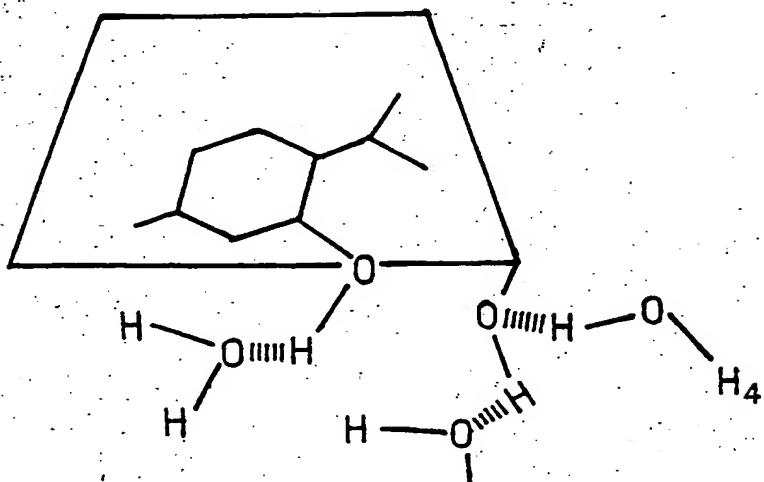
12 - Composition thérapeutique selon l'une des revendications 1 à 11 ci-dessus et caractérisée en ce qu'elle comporte la composition pondérale suivante :

- Pyridoxine (chlorhydrate)..... entre 1 et 100 mg
- Lysozyme (chlorhydrate)..... entre 1 et 100 mg
- Lévomenthol..... entre 0,1 et 35 mg
- $\beta$  cyclodextrine..... entre 1 et 350 mg

13 - Composition thérapeutique selon la revendication 12 et caractérisée par la composition suivante par comprimé :

<u>NOM DES COMPOSANTS</u>	<u>QUANTITE</u> mg/cp
<b>a) Composants actifs :</b>	
Pyridoxine Chlorhydrate.....	entre 5 et 15 de préférence 10
Lysozyme Chlorhydrate.....	entre 10 et 40 de préférence 20
Lévomenthol.....	entre 0,5 et 15 de préférence 0,90
<b>b) Autres composants :</b>	
$\beta$ cyclodextrine.....	entre 5 et 150 de préférence 9
Silice colloïdale Anhydre.....	entre 0,5 et 2 de préférence 0,8
Stéarate de magnésium.....	entre 0,5 et 2 de préférence 1
Sorbitol q.s.p.....	

1/1

Fig.1Fig.2aFig.2b

## REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2666227

N° d'enregistrement  
national

FR 9011041  
FA 446290

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 11, no. 60 (C-405) 24 février 1987, & JP-A-61 218513 (SUNSTAR INC) 29 septembre 1986 * le document en entier *	1-5, 8, 10
Y	---	6, 7, 9, 11-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 13, no. 101 (C-574) 9 mars 1989, & JP-A-63 277612 (LION CORP) 15 novembre 1988 * le document en entier *	1-5, 8, 10
Y	---	6, 7, 9, 11-13
X	FR-M- 5 366 (SANDOZ S.A.) * le document en entier *	1-5, 8, 10
Y	WO-A-8 808 304 (CHINOINGYOGYSZER ES VEGYESTETI TERMEKEK GYARA RT.) * abrégé; pages 20-24; revendications *	1-5
X	Base de données WPII de DERWENT; numéro d'accès 86-344276, & JP-A-61 260017 (ROHTO PHARMACEUTICAL KK) 18 novembre 1985 * le document en entier *	1-6, 8, 10
Y	---	7, 9, 11- 13
A	GB-A-2 007 090 (TOKO YAKUHIN KOGYO KK) * le document en entier *	1-13
Date d'achèvement de la recherche:		Examinateur
16-05-1991		DULLAART A.W.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		